

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



51

Int. Cl. 2:

**C 07 D 261/18**

A 61 K 31/42

19

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**DE 26 55 094 A 1**

11

# **Offenlegungsschrift**

**26 55 094**

21

Aktenzeichen:

P 26 55 094.7

22

Anmeldetag:

4. 12. 78

43

Offenlegungstag:

15. 6. 78

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Isloxazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Mittel

71

Anmelder:

Hoechst AG, 6000 Frankfurt

72

Erfinder:

Kämmerer, Friedrich-Johannes, Dr., 6203 Hochheim;  
Schleyerbach, Rudolf, Dr., 6238 Hofheim; Heubach, Günther, Dr.,  
6233 Kelkheim

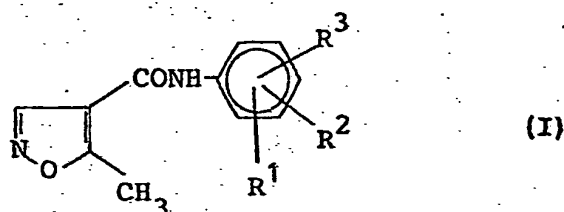
**DE 26 55 094 A 1**

PATENTANSPRÜCHE:

(1.)

anilide der Formel I

5-Methyl-isoxazol-4-carbonsäure-

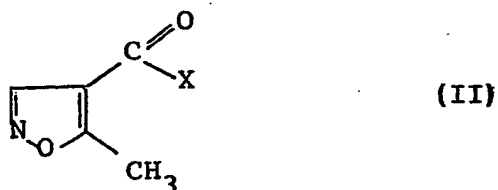


worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sein können und Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkylthio mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, welche Gruppen jeweils vollständig oder teilweise durch gleiche oder verschiedene Halogenatome, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, substituiert sein können, Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, Nitro, Cyan, Carbalkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen in der Alkylgruppe, bedeuten, worin  $R^1$  und  $R^2$  weiterhin Wasserstoff bedeuten, in welchem Fall jedoch  $R^3$  nicht Methyl sein kann, in welchem Fall jedoch  $R^3$  zusätzlich Phenyl, das gegebenenfalls jeweils einfach oder zweifach durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen substituiert sein kann, oder Phenoxy, das gegebenenfalls jeweils einfach oder zweifach durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen substituiert sein kann, bedeutet, oder worin  $R^1$  Wasserstoff bedeutet und  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam eine Methylendioxy-Gruppe oder gemeinsam mit dem sie tragenden Phenylring einen Naphthalinring bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß einer, zwei oder drei der Reste  $R^1$  bis  $R^3$  neben der oben angegebenen Bedeutung für die übrigen Gruppen eine Carboxyl- und/oder Hydroxylgruppe darstellen.

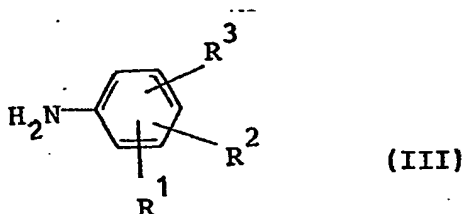
2. Verbindungen gemäß Formel I in Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl und  $R^2$  Carboxyl oder  $R^1$  Hydroxyl und  $R^2$  Halogen, Trifluormethyl

oder Carboxyl bedeuten, während  $R^3$  jeweils Wasserstoff bedeutet.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I in Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-Derivat der Formel II



in der X entweder ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, eine YO- oder ZO-CO-O-Gruppe bedeutet, wobei Y für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, Methyl, Äthyl, Methoxy, Äthoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyan einfach, zweifach oder dreifach substituiertes Phenyl oder für den Acylrest entsprechend der Formel II und Z für  $(C_1 - C_4)$ -Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, mit einem Anilin der Formel III



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die vorgenannten Bedeutungen haben, umgesetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man vom 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid der Formel II ausgeht und die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchführt.
5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der Formel I nach Ansprüchen 1 oder 1, in Mischung mit einem pharmazeutisch üblichen Trägerstoff und/oder Konstituens.

3-8-

2655094

6. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder 2 zur Bekämpfung von Entzündungen, Fieber und Schmerz.

80982475014

Aktenzeichen:

HOE 76/F 293

Datum: 3. Dezember 1976

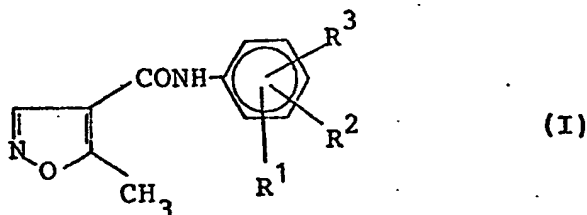
Dr.KM/Rp

Isoxazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Mittel

Zusatz zu Patentanmeldung P 25 24 959.5 (HOE 75/F 149)

---

Gegenstand der Hauptanmeldung P 25 24 959.5 (HOE 75/F 149) sind 5-Methyl-isoxazol-4-carbonsäureanilide der Formel I



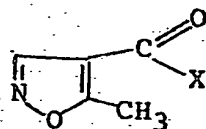
worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sein können und Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkylthio mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, welche Gruppen jeweils vollständig oder teilweise durch gleiche oder verschiedene Halogenatome, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, substituiert sein können, Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, Nitro, Cyan, Carbalk-

oxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen in der Alkylgruppe, bedeuten, worin  $R^1$  und  $R^2$  weiterhin Wasserstoff bedeuten, in welchem Fall jedoch  $R^3$  nicht Methyl sein kann, in welchem Fall jedoch  $R^3$  zusätzlich Phenyl, das gegebenenfalls jeweils einfach oder zweifach durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen substituiert sein kann, oder Phenoxy, das gegebenenfalls jeweils einfach oder zweifach durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen substituiert sein kann, bedeutet, oder worin  $R^1$  Wasserstoff bedeutet und  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam eine Methylendioxy-Gruppe oder gemeinsam mit dem sie tragenden Phenylring einen Naphthalinring bedeuten.

In weiterer Ausbildung des Gegenstandes der Hauptanmeldung wurden nun neue pharmakologisch wirksame 5-Methyl-isoxazol-4-carbonsäureanilide der Formel I gefunden, bei denen einer, zwei oder drei der Reste  $R^1$  bis  $R^3$  neben der oben angegebenen Bedeutung für die übrigen Gruppen nunmehr auch Carboxyl- und /oder Hydroxyl-Gruppen darstellen.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin entweder  $R^1$  Wasserstoff, Halogen, Fluor, Chlor, Brom oder Jod oder Trifluormethyl und  $R^2$  Carboxyl, oder  $R^1$  Hydroxyl und  $R^2$  Halogen wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, Trifluormethyl oder Carboxyl sind, und  $R^3$  jeweils Wasserstoff bedeutet.

Das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-Derivat der Formel II

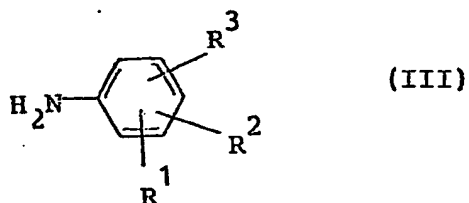


(II)

in der X ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, eine YO- oder ZO-CO-O-Gruppe bedeutet, wobei Y für gegebenenfalls durch



Fluor, Chlor, Brom, Jod, Methyl, Äthyl, Methoxy, Äthoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyan einfach, zweifach oder dreifach substituiertes Phenyl oder für den Acylrest entsprechend der Formel II und Z für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, mit einem Anilin der Formel III



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die vorgenannten Bedeutungen haben, umgesetzt.

Die Reaktion wird zweckmäßig in einem Verteilungs- oder Lösungsmittel durchgeführt, das sich gegenüber den Reaktionspartnern indifferent verhält. Hierfür kommen beispielsweise Nitrile, wie Acetonitril, Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan und Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Propanol oder Isopropanol infrage.

Bevorzugtes Verfahren zur Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ist die Umsetzung des Carbonsäurechlorids der Formel II mit einem Anilin der Formel III. Dabei erweist es sich als vorteilhaft, die Umsetzung in Gegenwart von säurebindenden Mitteln, wie Kalium- oder Natriumcarbonat, Alkali- oder Erdalkalihydroxiden oder -alkoholaten, organischen Basen, beispielsweise Triäthylamin, Pyridin, Picolin oder Chinolin oder dem jeweiligen im Überschuß eingesetzten Anilin bei Temperaturen zwischen 0 und 160°C, vorzugsweise zwischen 20 und 80°C durchzuführen. Die Reaktionszeiten können von wenigen Minuten bis zu zwei Stunden betragen.

Die als Ausgangsstoffe benötigten 5-Methyl-isoxazol-4-carbonsäure-Derivate der Formel II werden entsprechend DRP 634 286 durch Umsetzung von Äthoxymethylidenacetessigester mit Hydroxylamin zum 5-Methylisoxazol-4-carbonsäureester, saures Verseifen des so

erhaltenen Esters, vorzugsweise einem Gemisch aus Eisessig und konzentrierter Salzsäure im Verhältnis 1 : 1, zur 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure und Überführen dieser Carbonsäure nach üblichen Methoden in die Carbonsäurehalogenide, Ester oder gemischten Anhydride, erhalten.

Als Carbonsäure-Derivate der Formel II kommen in Betracht: 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurephenylester, insbesondere der 2,4-Dichlorphenylester oder der 2,4,6-Trichlorphenylester, weiterhin 5-Methylisoxazol-4-carbonsäureanhydride, insbesondere solche in denen X den Methoxycarbonyloxyrest, den Äthoxycarbonyloxyrest, den Phenoxycarbonyloxyrest oder den Benzyloxycarbonyloxyrest bedeuten.

## Herstellungsbeispiele

## 1. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(2-carboxy-4-chlor)-anilid der Formel I

- a) 0,1 Mol 2-Amino-5-chlorbenzoesäure der Formel III (17,2 g) gelöst in 200 ml Tetrahydrofuran, werden bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 0,05 Mol 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid der Formel II (7,3 g) in 20 ml Tetrahydrofuran unter Rühren versetzt. Nach 20 Minuten weiteren Rührens wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit 200 ml 2 n Salzsäure ausgekocht. Der zurückbleibende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Man erhält so 13,1 g (93 % der Theorie) eines kristallinen farblosen Pulvers; Schmelzpunkt nach Umkristallisieren aus Äthanol: 240 bis 243°C (Zers.).
- b) 0,1 Mol 2-Amino-5-chlorbenzoesäure der Formel III (17,2 g) und 0,1 Mol (4-Fluor)phenyl 5-Methylisoxazol-4-carboxylat der Formel II (22,1 g) gelöst in 100 ml Tetrahydrofuran werden 80 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Danach wird der Niederschlag abgesaugt und mit 200 ml 2 n Salzsäure ausgekocht. Der zurückbleibende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Man erhält so 19,4 g (69 % der Theorie) kristallines Pulver vom Schmelzpunkt (nach Umkristallisieren aus Äthanol) 240 bis 243°C (Zers.).
- c) 0,1 Mol 2-Amino-5-chlorbenzoesäure der Formel III (17,2 g) und 0,1 Mol (Methoxycarbonyl)-5-Methylisoxazol-4-carboxylat der Formel II (18,5 g) gelöst in 150 ml Tetrahydrofuran wird 70 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit 200 ml 2 n Salzsäure ausgekocht. Der zurückbleibende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Man erhält so 20,2 g (72 % der Theorie) eines kristallinen Pulvers vom Schmelzpunkt (nach Umkristallisieren aus Äthanol) 240 bis 243°C (Zers.).

Nach den vorstehend angegebenen Verfahren wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Tabelle 1: 5-Methylisoxazol-4-carbonsäureanilide der Formel I

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Schmelzpunkt °C
1	H	H	4-OH	160 - 163
2	H	H	4-COOH	128 - 130
3	H	3-OH	4-COOH	228 - 231
4	H	3-COOH	H	242 - 245
5	H	2-COOH	H	208 - 211
6	H	2-OH	5-COOH	231 - 234 (Zers.)
7	H	2-OH	3-COOH	198 - 201 (Zers.)
8	H	3-COOH	4-OH	247-251 (Zers.)
9	H	2-COOH	4-OH	228 - 231 (Zers.)
10	H	2-COOH	4-Cl	240 - 243 (Zers.)
11	H	2-OH	4-Cl	186 - 188
12	H	2-COOH	5-Br	> 300 (Zers.)
13	H	2-OH	5-Cl	84 - 86

1. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-hydroxy)-anilid
2. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-carboxy)-anilid
3. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-carboxy-3-hydroxy)-anilid
4. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(3-carboxy)-anilid
5. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(2-carboxy)-anilid
6. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(5-carboxy-2-hydroxy)-anilid
7. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(3-carboxy-2-hydroxy)-anilid
8. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(3-carboxy-4-hydroxy)-anilid
9. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(2-carboxy-4-hydroxy)-anilid
10. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(2-carboxy-4-chlor)-anilid
11. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-chlor-2-hydroxy)-anilid
12. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(5-Brom-2-carboxy)-anilid
13. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(5-chlor-2-hydroxy)-anilid